

Editorial

Bivalirudina frente a heparina no fraccionada en síndromes coronarios agudos: ¿hay un vencedor?



Bivalirudin Versus Unfractionated Heparin for Acute Coronary Syndromes: Do We Have a Winner?

Giuseppe Gargiulo y Marco Valgimigli*

Department of Cardiology, Bern University Hospital, University of Bern, Berna, Suiza

Historia del artículo:

On-line el 25 de junio de 2016

Existe un intenso debate sobre cuál es el tratamiento anti-trombótico más eficaz para prevenir las complicaciones isquémicas al tiempo que se limita el riesgo de hemorragia en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) a los cuales se les practica una intervención coronaria percutánea (ICP)^{1,2}.

La bivalirudina y la heparina no fraccionada (HNF) son 2 de los tratamientos utilizados con más frecuencia y se han comparado en diferentes ensayos¹. La HNF fue anteriormente el único fármaco anticoagulante utilizado antes de la ICP y durante esta en los pacientes con SCA. La principal ventaja del empleo de HNF consiste en la posibilidad de antagonizar sus efectos mediante la administración de sulfato de protamina por vía intravenosa. Sin embargo, la HNF presenta algunas limitaciones, entre las cuales se encuentran las siguientes: a) necesidad de una supervisión del tiempo de coagulación activado debido a la relación variable entre dosis y respuesta, con unos efectos poco predecibles; b) activación plaquetaria, y c) riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y de síndrome de TIH-trombosis. En consecuencia, en los últimos años se han evaluado nuevos anticoagulantes con ventajas farmacológicas y clínicas adicionales respecto a la HNF aunque esta última continúa siendo el patrón de referencia en la prevención de la trombosis durante la ICP¹.

La bivalirudina es un polipéptido sintético de 20 aminoácidos que se une directamente a la trombina, con lo que inhibe su actividad enzimática. No se dispone de un antagonista para la bivalirudina, pero dado que su semivida es corta, los efectos pueden limitarse si se interrumpe la perfusión y no es obligada la supervisión del tiempo de coagulación activada para verificar sus efectos. Además, la bivalirudina no activa las plaquetas y no causa TIH ya que no interactúa con las células ni con las proteínas plasmáticas¹. En los últimos años, la bivalirudina se ha introducido como una interesante alternativa a la HNF y su principal ventaja es la menor tasa de hemorragias mayores en los pacientes con SCA, sobre todo en los que presentan un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)³⁻⁶. Sin embargo, se ha

manifestado cierta preocupación acerca del uso de este fármaco respecto a la trombosis de *stent* (TS)^{3,5,7,8}.

Recientemente se ha incrementado el interés por la comparación de estos 2 tratamientos como consecuencia de la publicación del ensayo MATRIX⁹. Se trata del estudio más reciente y mayor realizado hasta el momento, en el cual se ha comparado la bivalirudina con la HNF en el contexto del SCA. En el contexto de la práctica clínica actual (porcentaje elevado de uso de revascularización, distribución equilibrada de los pacientes entre el abordaje radial y el femoral, grupo de tratamiento con HNF sin empleo sistemático de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa [IGP], tratamiento anti-trombótico prehospitalario e inclusión de nuevos antagonistas de P2Y12 plaquetaria), este ensayo puso de manifiesto que, a los 30 días, las tasas de episodios adversos cardiovasculares principales y de episodios adversos clínicos netos no fueron significativamente inferiores en los pacientes con SCA tratados con bivalirudina en comparación con los tratados con HNF. Es de destacar que la bivalirudina se asoció con unas tasas inferiores de hemorragia mayor y de mortalidad, pero también con unas tasas más elevadas de TS, como se había observado anteriormente en algunos de los demás ensayos realizados, si bien estas observaciones tienen limitaciones derivadas de consideraciones estadísticas puesto que el ensayo no tuvo la potencia estadística necesaria para explorar estos objetivos de forma individual. Sin embargo, si se tienen en cuenta los resultados previos de los ensayos HORIZONS-AMI³ y BRIGHT⁴, será interesante comprobar si los resultados del ensayo MATRIX se confirman o no en un seguimiento a más largo plazo.

En el artículo publicado en la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA por Verdoia et al¹⁰ se presentan los resultados de una revisión sistemática y metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados en que se ha comparado la bivalirudina con la HNF en pacientes con un SCA. El estudio incluyó un total de 12 ensayos clínicos aleatorizados y 32.746 pacientes. Los 12 ensayos se clasificaron en subgrupos en función de la forma de presentación clínica (5 con IAMCEST y 6 con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST [SCASEST] y 1, el ensayo MATRIX, de ambos subgrupos). Los resultados se analizaron a los 30 días aunque 1 de los ensayos aportó datos de resultados intrahospitalarios (SWITCH III) y 1 ensayo incluía datos obtenidos 48 horas después del alta (PROTECT-TIMI30). A los 30 días, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa (*odds ratio*

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.036>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:732-45.

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Bern University Hospital, CH-3010 Bern, Suiza.

Correo electrónico: marco.valgimigli@insel.ch (M. Valgimigli).

Full English text available from: www.revvespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.04.019>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[OR] = 0,91; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,77-1,08; $p = 0,28$) sin heterogeneidad global significativa ($I^2 = 4\%$). Este resultado se observó de manera uniforme en los subgrupos de IAMCEST y SCASEST (p para la interacción = 0,12) aunque se apreció una heterogeneidad significativa ($I^2 = 58\%$) con una tendencia opuesta: SCASEST, OR = 1,13 (IC95%, 0,82-1,55); IAMCEST, OR = 0,84 (IC95%, 0,69-1,02). La trombosis de *stent* fue más elevada en los pacientes tratados con bivalirudina (OR = 1,42; IC95%, 1,09-1,83; $p = 0,008$) aunque el cálculo de este resultado se basó en tan solo 8 de los 12 ensayos y no está claro si se refería a una TS definitiva o definitiva/probable. Tiene interés señalar que se observó cierta heterogeneidad entre los subgrupos ($I^2 = 45\%$) de tal manera que la TS aumentaba significativamente tan solo en los 5 ensayos aleatorizados realizados en el IAMCEST (no se dispone de los resultados del estudio MATRIX) y no en cambio en los 3 ensayos realizados en pacientes con SCASEST. Se observó que la bivalirudina se asociaba con unas tasas inferiores de hemorragia mayor (OR = 0,60; IC95%, 0,54-0,67; $p < 0,0001$) de manera uniforme en los ensayos realizados en pacientes con IAMCEST y con SCASEST. Sin embargo, se observó una heterogeneidad elevada en este último análisis ($I^2 = 71\%$) y el análisis de metarregresión demostró que este resultado estaba motivado en gran parte por una diferencia en el uso de IGP de tal manera que el efecto beneficioso de la bivalirudina se presentaba en los ensayos con mayor uso de IGP ($p = 0,02$). El estudio no exploró la posibilidad de que el uso

de IGP pudiera haber influido en la mortalidad o la TS. No se exploraron tampoco otros resultados (como mortalidad de causa cardiaca, infarto de miocardio u objetivos combinados) ni la repercusión de otros factores diferenciales relevantes (como la vía de acceso o el uso de los nuevos inhibidores de P2Y12).

Las revisiones sistemáticas y metanálisis identifican, valoran y sintetizan el conjunto de la evidencia científica existente respecto a una cuestión de investigación. Permiten aumentar la potencia estadística de las comparaciones de los tratamientos más allá de lo que aporta cada estudio de manera individual. Por consiguiente, se considera que los metanálisis proporcionan el nivel más alto de evidencia y que podrían ser útiles para ayudar a los médicos a mantenerse al día y a orientar las decisiones de asistencia sanitaria en la práctica clínica cotidiana.

Sin embargo, la creciente popularidad de estos estudios ha llevado a la realización de metanálisis duplicados sobre los mismos temas, a veces con resultados diferentes, con lo cual su interpretación puede resultar difícil al lector¹¹. Es de destacar que un estudio reciente ha indicado que para más de la mitad de los metanálisis existe, al menos, 1 metanálisis solapado y que de algunos temas hay hasta 13 metanálisis solapados¹². Esto ha sucedido exactamente en la comparación de la bivalirudina con la HNF. Al realizar una búsqueda en PubMed, aunque se la limitó a las publicaciones aparecidas a partir del año 2014, se encontraron 24 metanálisis publicados sobre este tema (tabla)^{7,8,10,13-33}.

Tabla

Metanálisis de bivalirudina frente a HNF que constan en PubMed entre 2014 y el 1 de abril de 2016

Primer autor	Revista	Año	Contexto	Estudios incluidos
Verdoia et al ¹⁰	Rev Esp Cardiol	2016	SCA	12
Barria Perez et al ¹³	Am J Cardiol	2016	ICP	30 (12 ECA)
Zhang et al ¹⁴	Int J Cardiol	2016	ICP	17
Shah et al ¹⁵	Am Heart J	2016	IAMCEST	6
Farag et al ¹⁶	Open Heart	2015	SCA	19
Li et al ¹⁷	Medicine	2015	ICP	17
Navarese et al ^{18,a}	Thromb Haemost	2015	SCA	16
Kianoush et al ^{19,b}	Thromb Res	2015	ICP	25
Bavry et al ²⁰	PloS One	2015	ICP	15
Nairooz et al ^{21,c}	Catheter Cardiovasc Interv	2015	ICP	4
Ferrante et al ²²	Catheter Cardiovasc Interv	2015	IAMCEST	3
Ibebuogu et al ^{23,c}	Am J Cardiovasc Drugs	2015	ICP	6
Verdoia et al ²⁴	Thromb Res	2015	ICP	22
Capodanno et al ⁷	Eur Heart J Acute Cardiovasc Care	2015	IAMCEST	5
Piccolo et al ^{25,d}	Thromb Haemost	2015	ICP	11
Huang et al ²⁶	Angiology	2015	ICP	20
Navarese et al ⁸	J Am Coll Cardiol Intv	2015	SCA	13
Stone GW et al ^{27,e}	J Am Coll Cardiol	2015	IAMCEST	2 (de paciente)
Cassese et al ²⁸	EuroIntervention	2015	ICP	10
Lipinski et al ²⁹	Cardiovasc Revasc Med	2014	ICP	14
Bangalore et al ^{30,f}	BMJ	2014	IAMCEST	5
Cavender et al ³¹	Lancet	2014	ICP	16
Nairooz et al ³²	Am J Cardiol	2014	ICP/IAMCEST	7/2
Tarantini et al ³³	Am Heart J	2014	ICP	12

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; HNF: heparina no fraccionada; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

^a Se trata de un metanálisis en red que incluye diversos regímenes de tratamiento antitrombótico con un total de 42 ensayos, pero 16 de ellos compararon bivalirudina frente a HNF con o sin IGP.

^b Este metanálisis incluye ECA que comparan bivalirudina frente a un control consistente en un tratamiento activo.

^c Este metanálisis se centra en los pacientes diabéticos.

^d Este metanálisis se centra en el resultado de trombosis del *stent*.

^e Se trata de un metanálisis de paciente basado en los ensayos HORIZONS-AMI y EUROMAX.

^f Se trata de un metanálisis en red que incluye diversos regímenes de tratamiento antitrombótico con un total de 22 ensayos, pero 5 de ellos compararon bivalirudina frente a HNF con o sin IGP.

Aunque había algunas diferencias entre estos 24 estudios, este es probablemente uno de los ejemplos más claros de la existencia de metanálisis solapados sobre la misma cuestión clínica, que contribuyen a crear confusión en el lector.

Otra consideración importante respecto a la utilidad de los metanálisis concierne a la metodología empleada. El principio básico en que se basa la combinación de diferentes estudios en un único análisis agregado es que los datos/estudios incluidos deben ser similares (diseño de estudio, criterios de elegibilidad, tipo de pacientes y de intervenciones, tipo de parámetros de valoración y sus definiciones, etc.). ¿Estamos asistiendo a una suma de peras con manzanas en la comparación de la bivalirudina con la HNF en el SCA o en la ICP³⁴? Al analizar los estudios incluidos, cabe argumentar que las características clínicas y la práctica clínica difieren notablemente entre ellos. Se combinan ensayos realizados en formas de presentación clínica diferentes (IAMCEST, IAMSEST y angina inestable) y esto es de por sí un factor de confusión importante. Sin embargo, se incluyó el ensayo TENACITY en el metanálisis, a pesar de que la cuarta parte de los pacientes se sometió a ICP electiva. Si uno se centra en los 5 ensayos realizados en pacientes con IAMCEST y en el subgrupo de pacientes con IAMCEST del ensayo MATRIX, se observan diferencias importantes que es preciso tener en cuenta al combinar estos estudios e interpretar los resultados globales: a) la pauta de tratamiento con bivalirudina en la perfusión administrada tras la ICP presentó notables diferencias entre los distintos ensayos, que iban desde no adoptar su uso sistemático en los ensayos HORIZONS-AMI, BRAVE-4 (*Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-4*)³⁵ y HEAT-PPCI³⁶ hasta usarla en la mayor parte de los pacientes en el ensayo EUROMAX⁵ (dosis baja o dosis alta a criterio del operador de tal manera que finalmente se las utilizó en el 77,5 y el 22,5%, respectivamente) y en el BRIGHT (solamente se permitió el uso de la dosis alta) o una asignación aleatoria en el ensayo MATRIX a los grupos de uso o no de perfusión tras la ICP (a dosis baja o dosis alta a criterio del operador de modo que finalmente se utilizaron estas en alrededor del 63 y el 37% de los pacientes, respectivamente); b) el uso de IGP tuvo diferencias acusadas entre los distintos ensayos (HORIZONS-AMI: 7,5 y 97,7% en los grupos de bivalirudina y HNF; EUROMAX: 11,5 y 69,1%; BRIGHT: 4,4 y 52,9%; HEAT-PPCI: 13,5 y 15,5%; BRAVE-4: 3,0 y 6,1%; MATRIX: 4,6 y 25,9%); c) la vía de acceso para la ICP (casi todos los casos por vía femoral en los ensayos HORIZONS-AMI y BRAVE-4; tres cuartas partes por vía radial en los ensayos BRIGHT y HEAT-PPCI; equilibrado entre las dos vías en los ensayos EUROMAX y MATRIX); d) los nuevos inhibidores potentes de P2Y12 (prasugrel o ticagrelor) se utilizaron con frecuencia en los ensayos EUROMAX, HEAT-PPCI, BRAVE-4 (todos los pacientes recibieron prasugrel en el grupo de bivalirudina mientras que todos los pacientes del grupo de HNF recibieron clopidogrel) y MATRIX, pero no así en los ensayos HORIZONS-AMI o BRIGHT; e) la dosis de HNF adoptada en los pacientes tratados con heparina en monoterapia osciló entre 70 U/kg en el ensayo HEAT-PPCI y 100 U/kg en los ensayos EUROMAX y BRIGHT, y en el primero de estos estudios no se observó que la bivalirudina redujera la hemorragia mayor en comparación con los resultados de los demás ensayos; f) el ensayo HEAT-PPCI, que fue el único que respaldó las ventajas de la HNF respecto a la bivalirudina, incluyó pacientes no seleccionados (*all-comer*), pero fue el único realizado en un solo centro, y g) el ensayo EUROMAX incluyó también el 8,5% de pacientes tratados con enoxaparina en el grupo de control. De igual modo, pueden observarse diferencias sustanciales en los 6 ensayos clasificados como estudios del SCASEST, como la práctica clínica y las definiciones (p. ej., el ensayo BAS [*Bivalirudin Angioplasty Study*] se publicó en 1995³⁷ y se volvió a analizar en el año 2001³⁸, y la inclusión de los pacientes se realizó en 1993-1994).

Además de las limitaciones obvias relacionadas con los diferentes diseños y características de los pacientes de los ensayos incluidos, debe tenerse en cuenta también que los datos

combinados de las publicaciones no aportan la posibilidad de introducir ajustes y, sobre todo, los datos publicados son combinados o manejados, a veces, de manera diferente a la utilizada en el diseño del ensayo original. Por ejemplo, en el presente análisis, el ensayo BRIGHT, en el cual los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 3 grupos de tratamiento, se consideró un estudio de 2 grupos de tratamiento, combinando los de HNF y HNF + IGP. Además, en el ensayo MATRIX se incluyeron todos los pacientes con SCA y en el presente análisis estos resultados se dividieron en los obtenidos en pacientes con IAMCEST y pacientes con SCASEST. Aunque los análisis de sensibilidad y de metarregresión son útiles con frecuencia para explorar causas de posible heterogeneidad en los metanálisis estándares, tan solo los datos de pacientes permiten superar las limitaciones frecuentes al mejorar la validez interna y permitir análisis ajustados de tiempo hasta el episodio de subgrupos de covariables.

Los resultados del presente metanálisis publicado por Verdoia et al parecen ser coherentes con la bibliografía médica anterior relativa a los efectos beneficiosos de la bivalirudina en cuanto a la hemorragia mayor y sus riesgos en cuanto a TS. Sin embargo, es importante resaltar también que el aumento principal de la TS asociado con el uso de la bivalirudina se ha descrito con frecuencia en cuanto a la TS aguda y no la subaguda⁵⁻⁸ y que la perfusión de bivalirudina después de la ICP parece que reduce los riesgos de TS^{4,5}. Es posible que en futuros subanálisis detallados del ensayo MATRIX se pueda facilitar el esclarecimiento de esta cuestión ya que en este ensayo se asignó aleatoriamente a los pacientes el empleo o no de la perfusión de bivalirudina tras la ICP, y se incluyó un número elevado de pacientes tratados con las 2 pautas diferentes de perfusión⁹. Sin embargo, Verdoia et al no observaron diferencias significativas entre bivalirudina y HNF en lo relativo a la mortalidad. La principal duda que queda por resolver es cuál es la repercusión exacta del fármaco sobre la mortalidad: ¿es capaz la bivalirudina de reducir la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular? La hemorragia mayor es un determinante importante del pronóstico en cuanto a la mortalidad, pero la muerte por cualquier causa parece que muestra una disminución poco significativa a pesar de la reducción de los episodios de hemorragia mayor^{8,10}. Tiene interés señalar que la bivalirudina al parecer aporta efectos beneficiosos en cuanto a la mortalidad únicamente en los pacientes con IAMCEST tratados con una ICP primaria, como se observa en este y otros metanálisis^{7,10,15}. Sin embargo, esta aparente diferencia de efecto en el IAMCEST y el SCASEST podría estar relacionada también con las características y diferencias existentes entre los ensayos clínicos incluidos en el análisis. De hecho, el ensayo más reciente, MATRIX, mostró unos resultados coincidentes entre los distintos subgrupos de SCA⁹. Globalmente, la ausencia de efectos beneficiosos en cuanto a la mortalidad que se describe en este artículo refuerza el concepto de que la reducción de las hemorragias, incluso la de los episodios hemorrágicos de mayor gravedad, no se traduce necesariamente en una reducción de los episodios adversos cardiovasculares mayores. Es posible que el aumento de la TS, así como una tendencia al aumento del infarto de miocardio y de la revascularización del vaso diana, pudieran atenuar las ventajas existentes en cuanto a los episodios hemorrágicos y ello explicaría la ausencia de diferencias en los episodios combinados y las incertidumbres existentes en cuanto a los efectos beneficiosos en la mortalidad^{7,9,15}.

Por último, la relación costo-efectividad de la elección de bivalirudina en vez de HNF es también una cuestión que debe tenerse en cuenta. ¿Son suficientes los resultados globales para justificar el uso de la bivalirudina a pesar de un coste muy superior?

Anteriormente se han publicado algunas sugerencias importantes para el lector que son útiles para comprender y contrastar las incertidumbres existentes cuando metanálisis solapados obtienen conclusiones discordantes¹¹.

En conclusión, ¿hay finalmente un vencedor entre la bivalirudina y la HNF? Aunque está bien realizado, este metanálisis no aporta una conclusión definitiva y los clínicos tendrán que continuar aplicando su juicio clínico a la hora de decidir entre una estrategia de tratamiento costosa que evita hemorragias y la asistencia estándar de bajo coste consistente en el empleo de HNF y un uso limitado de IGP. Queda por establecer si el uso de bivalirudina se traduce en una ventaja real en cuanto a la mortalidad y si la prolongación de la perfusión tras la ICP en un régimen de tratamiento completo en la ICP atenúa los riesgos de TS sin que ello tenga ninguna contrapartida. Aunque se continúan realizando investigaciones para esclarecer estas importantes cuestiones, la penetración de la bivalirudina en el mercado probablemente estará más influida por la disponibilidad de formulaciones genéricas de este fármaco que por sus méritos científicos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Gargiulo G, Moschovitis A, Windecker S, Valgimigli M. Developing drugs for use before, during and soon after percutaneous coronary intervention. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:803-18.
- Adamo M, Byrne RA, Baumbach A, Haude M, Windecker S, Valgimigli M. Assessing the cardiology community position on transradial intervention and the use of bivalirudin in patients with acute coronary syndrome undergoing invasive management: results of an EAPCI survey. *EuroIntervention*. 2015. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4244/EIJY15M12_01. [Epub ahead of print].
- Mehran R, Lansky AJ, Witzensbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1149-59.
- Han Y, Guo J, Zheng Y, Zang H, Su X, Wang Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1336-46.
- Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:2207-17.
- Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet*. 2007;369:907-19.
- Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, Mehran R, Tamburino C, Stone GW. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2048872615572599> [Epub ahead of print].
- Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Kandzari DE, et al. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2015;8(1 Pt B):201-13.
- Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuhler M, Gagnor A, Calabro P, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Suryapranata H, De Luca G. Bivalirudin Versus Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes: An Updated Meta-analysis of Randomized Trials. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:732-45.
- Osnabrugge RL, Capodanno D, Cummins P, Kappetein P, Serruys PW. Review and recommendations on the current practice of meta-analyses: a guide to appraise the evidence. *EuroIntervention*. 2014;9:1013-20.
- Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JP. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ*. 2013;347:f4501.
- Barria Perez AE, Rao SV, Jolly SJ, Panchoy SB, Plourde G, Rimac C, et al. Meta-Analysis of Effects of Bivalirudin Versus Heparin on Myocardial Ischemic and Bleeding Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016;117:1256-66.
- Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, et al. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;209:87-95.
- Shah R, Rogers KC, Matin K, Askari R, Rao SV. An updated comprehensive meta-analysis of bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2016;171:14-24.
- Farag M, Gorog DA, Prasad A, Srinivasan M. Bivalirudin versus unfractionated heparin: a meta-analysis of patients receiving percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Open Heart*. 2015;2:e000258.
- Li J, Yu S, Qian D, He Y, Jin J. Bivalirudin Anticoagulant Therapy With or Without Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors During Transcatheter Coronary Interventional Procedures: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1067.
- Navarese EP, Andreotti F, Kolodziejczak M, Schulze V, Wolff G, Dias S, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulant strategies for acute coronary syndromes. *Comprehensive network meta-analysis of 42 randomised trials involving 117,353 patients*. *Thromb Haemost*. 2015;114:933-44.
- Kianoush S, Bikdeli B, Desai MM, Eikelboom JW. Risk of Stent Thrombosis and Major Bleeding with Bivalirudin Compared with Active Control: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Thromb Res*. 2015;136:1087-98.
- Bavry AA, Elgendy IY, Mahmoud A, Jadhav MP, Huo T. Critical Appraisal of Bivalirudin versus Heparin for Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One*. 2015;10:e0127832.
- Nairooz R, Sardar P, Amin H, Chatterjee S, Helmy T, Naidu SS. Short- and long-term outcomes in diabetes patients undergoing percutaneous coronary intervention with bivalirudin compared with heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: A meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:364-75.
- Ferrante G, Valgimigli M, Pagnotta P, Presbitero P. Bivalirudin versus heparin in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:378-89.
- Ibebuogu UN, Bolorunduro O, Giri S, Dagogo-Jack S, Smith BG, Kar S, et al. Bivalirudin Versus Heparin Plus Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:275-85.
- Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Suryapranata H, de Luca G. Bivalirudin as compared to unfractionated heparin in patients undergoing percutaneous coronary revascularization: A meta-analysis of 22 randomized trials. *Thromb Res*. 2015;135:902-15.
- Piccolo R, De Biase C, D'Anna C, Trimarco B, Piscione F, Galasso G. Early stent thrombosis with bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2015;113:1010-20.
- Huang FY, Huang BT, Peng Y, Liu W, Zhao ZG, Wang PJ, et al. Heparin is Not Inferior to Bivalirudin in Percutaneous Coronary Intervention-Focusing on the Effect of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Use: A Meta-Analysis. *Angiology*. 2015;66:845-55.
- Stone GW, Mehran R, Goldstein P, Witzensbichler B, van't Hof A, Guagliumi G, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:27-38.
- Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2015;11:196-203.
- Lipinski MJ, Lhermusier T, Escarcega RO, Baker NC, Magalhaes MA, Torguson R, et al. Bivalirudin versus heparin for percutaneous coronary intervention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med*. 2014;15:315-22.
- Bangalore S, Toklu B, Kotwal A, Volodarskiy A, Sharma S, Kirtane AJ, et al. Anticoagulant therapy during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials in the era of stents and P2Y12 inhibitors. *BMJ*. 2014;349:g6419.
- Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;384:599-606.
- Nairooz R, Sardar P, Amin H, Swaminathan RV, Kim LK, Chatterjee S, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention and in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;114:250-9.
- Tarantini G, Brener SJ, Barioli A, Gratta A, Parodi G, Rossini R, et al. Impact of baseline hemorrhagic risk on the benefit of bivalirudin versus unfractionated heparin in patients treated with coronary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2014;167:401-412. e6.
- Sharpe D. Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clin Psychol Rev*. 1997;17:881-901.
- Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, Morath T, Neudecker J, Hoppmann P, et al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:2285-94.
- Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1849-58.
- Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Inv**estigators*. *N Engl J Med*. 1995;333:764-9.
- Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*. 2001;142:952-9.